Universität Regensburg

Neue psychoaktive Substanzen (NPS) Entwicklungen und Herausforderungen

medbo

Norbert Wodarz

Universität Regensburg

Neue Psychoaktive Substanzen (NPS) ein kurzgefasster Überblick

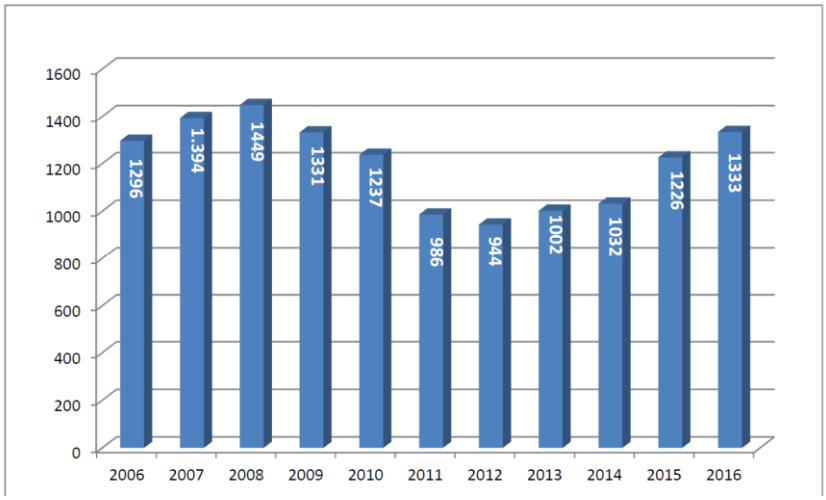
medbo

- **Überblick**
  - Kräutermischungen („Spice“ und Nachfolger)
  - „Badesalze“
    - Amphetamine-Type-Substances (ATS)
    - Legal Highs
    - Designer-Drogen
    - Research Chemicals (RC)
- **Verbreitung**
- **Besondere Probleme**

Universität Regensburg

medbo

Rauschgifttote

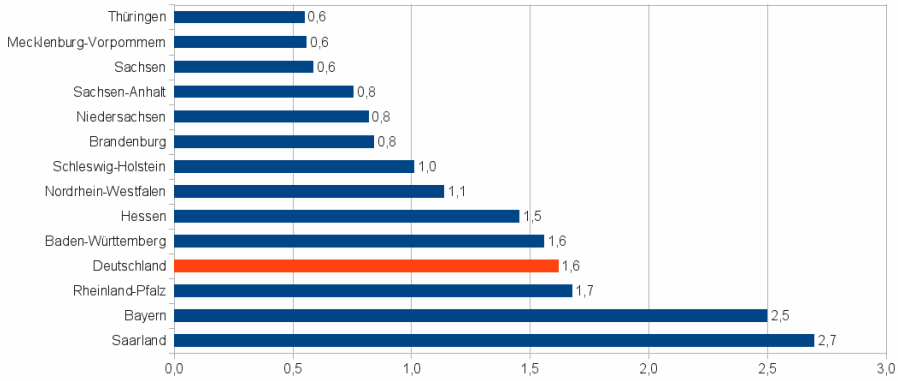


Universität Regensburg

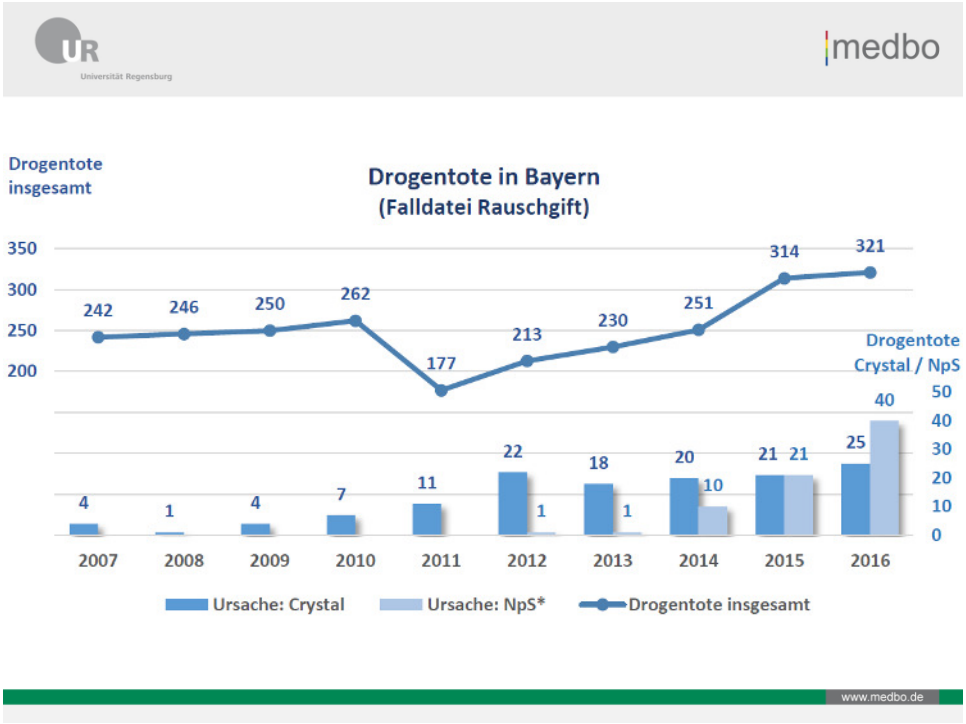
medbo

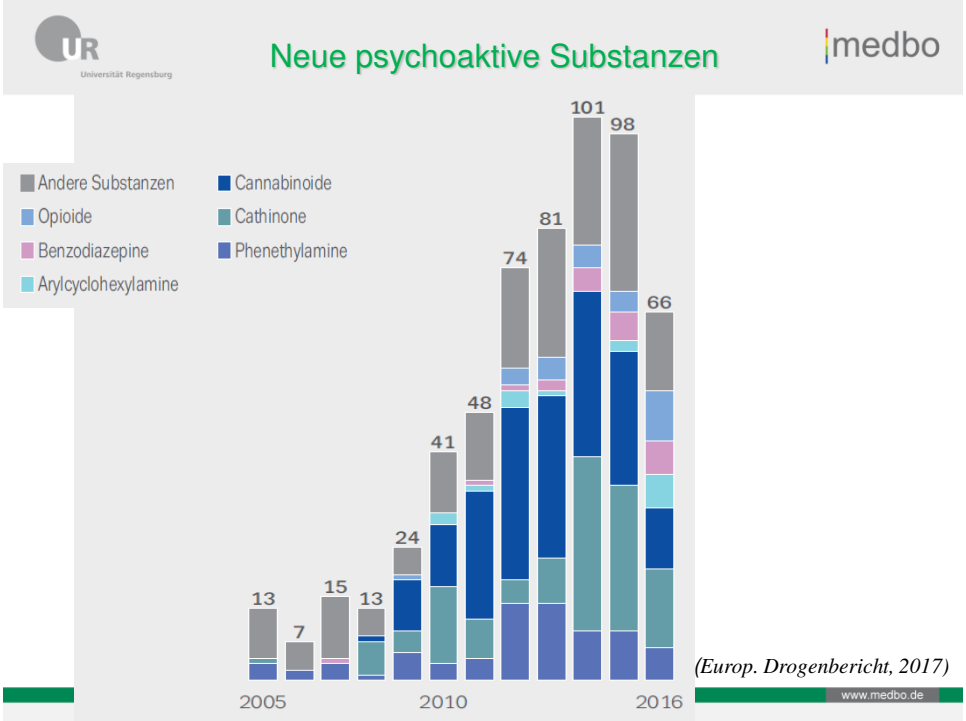
Häufigkeit von Drogentodesfällen in den Flächenstaaten der Bundesrepublik Deutschland

Anzahl pro 100.000 Einwohner im Jahr 2016



www.medbo.de





(Europ. Drogenbericht, 2017)

Räuchermischungen (Spice & Co)

medbo

unterschiedliche pflanzliche und synthetische Bestandteile

Werbung suggeriert rein natürliche Inhaltsstoffen
z.B. blaue Lotusblume, sibirischer Löwenschwanz:
Lava Red, Monkees go bananas, Bonzai, Jamaican Gold, Forest Green, Maya etc.

Internet- und Headshops:
vermeintlich legal und gesundheitlich unbedenklich, z.B. als "Räuchermischung zur Raumluftaromatisierung" angeboten.

Räuchermischungen (Spice & Co)

medbo

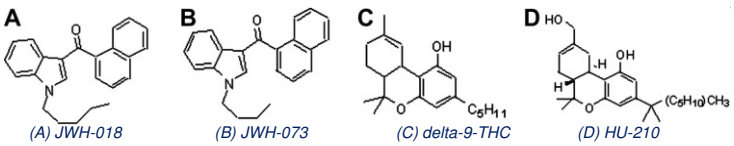
Wirkung

Cannabis-ähnlich, aber dosisabhängig deutlich stärker
Intensive Wahrnehmung von Sinneseindrücken (Musik, Bilder)
Allgemeine Dämpfung der Körperwahrnehmung („wie in Watte“)

Rauschwirkung von Konsumenten oft als belastend und anstrengend beschrieben

Biochemie

Beimengung synthetischer Cannabinoide -> mind. viermal so stark wie THC



(A) JWH-018 *(B) JWH-073* *(C) delta-9-THC* *(D) HU-210*

(Huffmann, 1994; Weissman, 1982;
John W. Huffman et al. (2005): 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 15(18):4110–4113.)

ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE DIRECT®

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 4110–4113

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles

John W. Huffman,[a,*] Paul V. Szklennik,[a] Amanda Almond,[a] Kristen Bushell,[a] Dana E. Selley,[b] Hengjun He,[b] Michael P. Cassidy,[b] Jenny L. Wiley[b] and Billy R. Martin[b]

[a]*Howard L. Hunter Laboratory, Clemson University, Clemson, SC 29634-0973, USA*
[b]*Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298-0613, USA*

Received 12 May 2005; revised 30 May 2005; accepted 2 June 2005
Available online 6 July 2005

Abstract—A new class of cannabimimetic indoles, with 3-phenylacetyl or substituted 3-phenylacetyl substituents, has been prepared and their affinities for the cannabinoid CB_1 and CB_2 receptors have been determined. In general those compounds with a 2-substituted phenylacetyl group have good affinity for both receptors. The 4-substituted analogs have little affinity for either receptor, while the 3-substituted compounds are intermediate in their affinities. Two of these compounds, 1-pentyl-3-(2-methylphenylacetyl)indole (JWH-251) and 1-pentyl-3-(3-methoxyphenylacetyl)indole (JWH-302), have 5-fold selectivity for the CB_1 receptor with modest affinity for the CB_2 receptor. GTPγS determinations indicate that both compounds are highly efficacious agonists at the CB_1 receptor and partial agonists at the CB_2 receptor.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Table 1. Receptor affinities (mean ± SEM) of 1-pentyl-3-phenylacetylindoles

3-Substituent	R	K_i (nM)		
		CB_1	CB_2	Ratio CB_1/CB_2
WIN-55,212-2 (**1**)		1.9 ± 0.1[a]	0.28 ± 0.16[a]	6.8
Δ^9-THC (**3**)		41 ± 2[b]	36 ± 10[a]	1.1
Phenylacetyl, JWH-167	H	90 ± 17	159 ± 14	0.57
Phenylacetyl, JWH-205	CH_3	124 ± 23	180 ± 9	0.69
2-Methylphenylacetyl, JWH-251	H	29 ± 3	146 ± 36	0.20
2-Methylphenylacetyl, JWH-252	CH_3	23 ± 3	19 ± 1	1.2
4-Methylphenylacetyl, JWH-208	H	179 ± 7	570 ± 127	0.31
4-Methylphenylacetyl, JWH-209	CH_3	746 ± 49	1353 ± 270	0.55
2-Methoxyphenylacetyl, JWH-250	H	11 ± 2	33 ± 2	0.33
2-Methoxyphenylacetyl, JWH-306	CH_3	25 ± 1	82 ± 11	0.30
3-Methoxyphenylacetyl, JWH-302	H	17 ± 2	89 ± 15	0.19
3-Methoxyphenylacetyl, JWH-253	CH_3	62 ± 10	84 ± 12	0.74
4-Methoxyphenylacetyl, JWH-201	H	1064 ± 21	444 ± 14	2.4
4-Methoxyphenylacetyl, JWH-202	CH_3	1678 ± 63	645 ± 6	2.6
2-Fluorophenylacetyl, JWH-311	H	23 ± 2	39 ± 3	0.60
2-Fluorophenylacetyl, JWH-314	CH_3	39 ± 2	76 ± 4	0.51
3-Fluorophenylacetyl, JWH-312	H	72 ± 7	91 ± 20	0.79
3-Fluorophenylacetyl, JWH-315	CH_3	430 ± 24	182 ± 23	2.4
4-Fluorophenylacetyl, JWH-313	H	422 ± 19	365 ± 92	1.2
4-Fluorophenylacetyl, JWH-316	CH_3	2862 ± 670	781 ± 105	3.7
2-Chlorophenylacetyl, JWH-203	H	8.0 ± 0.9	7.0 ± 1.3	1.1
2-Chlorophenylacetyl, JWH-204	CH_3	13 ± 1	25 ± 1	0.52
3-Chlorophenylacetyl, JWH-237	H	38 ± 10	106 ± 2	0.36
3-Chlorophenylacetyl, JWH-303	CH_3	117 ± 10	138 ± 12	0.85
4-Chlorophenylacetyl, JWH-206	H	389 ± 25	498 ± 37	0.78
4-Chlorophenylacetyl, JWH-207	CH_3	1598 ± 134	3723 ± 10	0.43
2-Bromophenylacetyl, JWH-249	H	8.4 ± 1.8	20 ± 2	0.42
2-Bromophenylacetyl, JWH-305	CH_3	15 ± 1.8	29 ± 5	0.52
4-Bromophenylacetyl, JWH-248	H	1028 ± 39	657 ± 19	1.6
4-Bromophenylacetyl, JWH-304	CH_3	3363 ± 332	2679 ± 688	1.2

Räuchermischungen (Spice & Co)

medbo

Nebenwirkungen

Somatisch

Kreislaufbeschwerden bis zum -kollaps, Mundtrockenheit, Schweißausbrüche, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen

Psychisch

Schlafstörungen, verlängerte Reaktionszeit, starke Ängste bis zu Panikattacken, paranoide Symptomatik, „toxische Psychose“

Wirkdauer: unberechenbar

Nachwirkungen bis zu einigen Tagen, wie z.B. Appetitlosigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Wahrnehmungsstörungen und starke Kopfschmerzen.

Räuchermischungen (Spice & Co)

medbo

Risiken

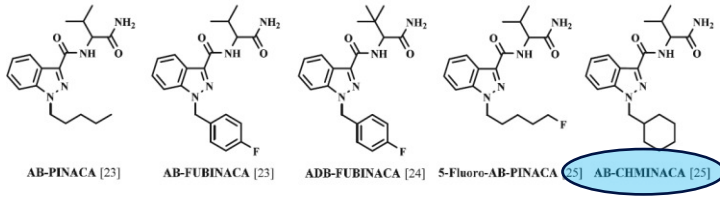
- Hohe Wirkstärke im Vergleich zu THC
- Schneller Wechsel der Produkt-Rezepturen
- Inhalation der Verbrennungsprodukte
- Toleranz -> Entzug
- noch unerforschte Langzeitrisiken der Substanzen
- Starke Schwankungen der Wirkstoffkonzentration
- „Bodensatz“:
  - Absetzen der Wirkstoffe in der Verpackung: einige Male vielleicht angenehmer Rausch
  - beim Konsumieren der Restmenge in der Verpackung (bei gleicher Konsummenge):
    Intoxikation: Angst, Panik, Paranoia, toxische Psychose (Schneir et al., 2011)
- Psychoseinduktion (Müller et al.,. 2010)

www.medbo.de

Räuchermischungen (Spice & Co)

methyl-2-(1-(cyclohexylmethyl)-1 H-indol-3-ylcarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoate

Fig. 1 Indazole-3-carboxamides bearing 1-carbamoylpropyl group



- Erstsynthese 2009 *(Buchler et al., 2009; patentiert Pfizer)*
- 2012: 1. Nachweis in Japan
- Seit 2013: weltweite Verbreitung
- 100 – 1000 fache Wirkstärke vgl. mit JWH-018 (Ur-Spice)
- 2014: Russland 600 Notfallbehandlungen, 15 davon letal
- 2015: EU: 23 nicht-letale Intoxikationen
  (A: 7; Swe 6; D: 4; UK 2; ES: 2; F: 2)
  Nachweis: biolog. Proben: 13; Substanzproben: 10
- 2015: EU: 13 Todesfälle
  (Swe: 6, D: 4; Hu: 2; Nor: 1)
- 2016: Nachgewiesen in 21 von 28 EU-Ländern

(Shevyrin et al., 2015; EMCDDA, 2016)

Räuchermischungen (Spice & Co)

KASTEN 2

Unerwünschte Wirkungen und Intoxikationssymptome synthetischer Cannabinoide*

- **kardiovaskulär**
  - Tachykardie (37–76 %)
  - arterielle Hypertonie (10–34 %)
  - EKG-Veränderungen (2–14 %)
  - Brustschmerzen (7–10 %)
  - Hypotonie (2–7 %)
  - Synkope (3–4 %)
  - Bradykardie (2–3 %)
  - kardiale Ischämie
- **neurologisch**
  - Schwindel (9–24 %)
  - Bewusstseinsverlust (2–17 %)
  - Somnolenz (17–19 %)
  - Anästhesie/Parästhesie (2–10 %)
  - Muskelkrämpfe/Faszikulationen (7 %)
  - Krampfanfälle (3–4 %)
  - Kopfschmerzen (3 %)
  - Ataxie (2 %)
  - Tremor (4 %)
  - Irritation
- **psychiatrisch**
  - Agitation (19–41 %)
  - Halluzinationen (11–38 %)
  - Angststörung/Panikattacken (21 %)
  - Verwirrtheit (9–14 %)
  - anterograde Amnesie (7 %)
  - psychotische Symptome (3 %)
  - aggressives Verhalten (3 %)
  - Wahnvorstellung
- **metabolisch**
  - Hyperglykämie (31 %)
  - Hypokaliämie (28 %)
  - andere Elektrolytveränderungen (2 %)
- **gastrointestinal**
  - Nausea/Emesis (9–28 %)
- **nephrologisch**
  - Nierenversagen
- **pulmologisch**
  - Dyspnoe (5 %)
  - Hyperventilation (2–4 %)
- **muskulär**
  - CK-Erhöhung (14 %)
  - Myalgie (7 %)
- **dermatologisch**
  - Xerostomie (14 %)
  - Diaphorese (4 %)
  - Blässe (1 %)
  - Photosensitivität
- **Augen**
  - Mydriasis (3–38 %)
  - konjunktivale Hyperämie (14 %)
- **andere**
  - Fieber (2 %)
  - Hyperthermie

*modifiziert nach (5, 28, e18, e19)

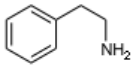
(Hohmann et al., 2014)

Amphetamin-Type-Substances (ATS) Legal Highs, Designerdrogen, Research Chemicals

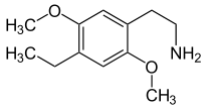
- psychoaktive Substanzen
  - molekulare Variationen vorhandener (meist illegaler) Substanzen
  - völlig neue chemische Strukturen
  - Wirkung häufig ähnlich zu bestehenden Substanzen, z.B. Piperazine, synthetische Cathinone
- „legaler“ Ersatz für bekannte illegale Substanzen (z.B. MDMA)
- vermarktet mit zweckentfremdeten Begriffen ("Badesalze", "Raumlufterfrischer", “Düngerpillen” oder "Kräutermischungen„)
- Zusammensetzung unklar, rasch veränderbar, kann sich dabei um irgendeine Wirkstoffgruppe handeln (Stimulans, Empathogen, Entaktogen, Halluzinogen etc.), z.B. 13 verschiedene Kombinationen aus 9 Wirkstoffen (auch ganz ohne…) *(Kreuzer, 2012)*
- schwere, lebensgefährliche Intoxikationen: Kreislaufversagen, **Psychosen**, **Wahnvorstellungen**, **teilweise bizarre Psychomotorik,** Muskelzerfall, akutes Nierenversagen
- über Wirkung und vor allem (langfristige) Risiken meist wenig bekannt

2,5-Dimethoxy-4-ethylphenethylamin 2C-E

- Halluzinogen, Psychedelikum
- erstmals von Alexander Shulgin synthetisiert (1991)
- 5HT2a-Agonist, SNRI
- Symptome:
  - Psychisch: „Psychosenahe Zustände“ erweiterte Wahrnehmung von Musik, Synästhesien, visuelle Halluzinationen
  - Somatisch: Atemnot, Herzrasen, Krämpfe
  - 5.12.2014: BtMG



Phenylethylamin



2,5-Dimethoxy-4-ethylphenethylamin

- **Seminar „Heilende Kräfte im Tanz“**
- „Mehr als 150 Rettungskräfte kamen den 29 Heilpraktikern und Homöopathen zu Hilfe: Handeloh bei Harburg in Niedersachsen“.

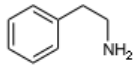
Samstag, 05.09.2015 – 17:17 Uhr; Spiegel Online

Universität Regensburg

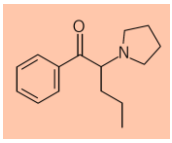
Alpha PVP „Flakka“

medbo

- Cathinon-Derivat (methylen-dioxy-Derivat MDPV)
- starkes Stimulans (NA-DA-Wiederaufnahmehemmer)
- Psychisch: „erregtes Delir“: Paranoia, Halluzinationen, ausgeprägte Hyperstimulation, aggressive Durchbrüche (gegen sich selbst und/oder andere)
- Somatisch: dosisabhängig erhöhter Sympathikotonus (RR, Tachykardie, Fieber), kein Durstgefühl -> Herz- und/oder Nierenversagen



Phenylethylamin



Alpha-Pyrrolidinopentiophenon

- 2011: Erstnachweis EU
- Nachweis in allen 28 EU-Ländern
- Sicherer Nachweis bei 191 akuten Intoxikationen + 115 Todesfällen (meist Mischintoxikationen, >20% Todesursache)

Behandlung:
- Anxiolytika; ggf. Haloperidol, ggf. Vollnarkose
- Clonidine
- Cave: ß-Blocker: paradoxe Reaktion

www.medbo.de

SUCHT, 59 (1), 2013, 55 – 60

Fallbericht

„Badesalz“-Psychosen – Klinische Aspekte

Vitali Livak, Michael Ehemann, Magdalena Pilz-Gerhardinger, Petra Werner, Leonhard Epoupa und Felix Tretter

Kompetenzzentrum Sucht, Isar-Amper Klinikum, Klinikum München Ost, München

Zusammenfassung: *Einführung:* Seit Ende 2011 ist die Zahl der Aufnahmen von Patienten mit psychotischer Symptomatik nach Konsum von synthetischen Cathinonen in unserer Suchtabteilung auf 2 – 3 Fälle pro Woche angestiegen (ca. 3 % aller Aufnahmen). *Fallberichte:* Wir berichten über sieben dieser Fälle, die in den letzten acht Monaten behandelt wurden. Die Patienten zeigten psychotische Symptomatik mit Wahn, Denkstörungen und optischen, sowie akustischen Halluzinationen. Einige waren agitiert, desorientiert, hilflos oder litten an oralen Dyskinesien. Die Therapien waren supportiv und beinhalteten typische und atypische Neuroleptika, Benzodiazepine und Clonidin. Die psychotische Symptomatik remittierte in fünf der sieben Fälle, zwei Patienten wurden nach einigen Behandlungstagen mit noch anklingender psychotischer Symptomatik entlassen. *Diskussion:* Das Psychosepotential der Cathinone sollte als hoch betrachtet werden. Die Droge wirkt entaktogen und hat ein hohes Suchtpotential. Aufgrund der weiten Verbreitung im Internet und der steigenden Popularität auch für Patienten ohne Erfahrungen mit illegalen Drogen, ebenso wie die unzureichende Labordiagnostik stellen synthetische Cathinone ein erhebliches diagnostisches und therapeutisches Problem für spezialisierte Suchtstationen, ebenso wie ambulante Einrichtungen dar. *Schlussfolgerungen:* Die wachsende Fallzahl und die alarmierenden Auswirkungen, verursacht durch den Konsum dieser Substanzen, zeigen, dass weitere Forschungsarbeit notwendig ist, um diese neue Droge und ihre Wirkungen auf den menschlichen Körper besser zu verstehen und um synthetische Cathinone in Routine-Drogentests untersuchen und neue Behandlungsleitlinien entwickeln zu können.

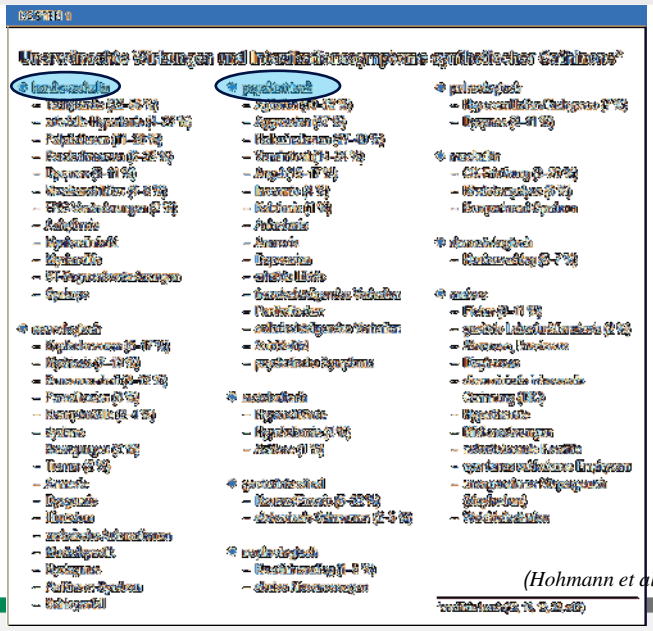
Schlüsselwörter: Badesalze, MDPV, Mephedron, Psychose

Z.B. Mephedron und MPDV, in einigen Ländern im illegalen Stimulantienmarkt etabliert

Niedrige Prävalenzen – aber IV-Konsum

- Weit verbreitet unter IDU in HU, RO
- Einzelne Fälle unter IDU: ES, UK, IE, AT
- Chem-sex

Amphetamine-Type Substances



(Hohmann et al., 2014)

Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)

medbo

10/15 – 5/16

- 62 Online-Shops mit Angebot an „legal highs“ überprüft
  - AGB: kein Versand an < 18 Jahren
  - In allen erfolgte Versand auch bei < 18 Jahren

  (Kommission für Jugendmedienschutz, Jugendschutz.net, 2016)

Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)

medbo

Referentenentwurf

des Bundesministeriums für Gesundheit

Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung der Verbreitung neuer psychoaktiver Stoffe*)

Vom ...

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

Artikel 1

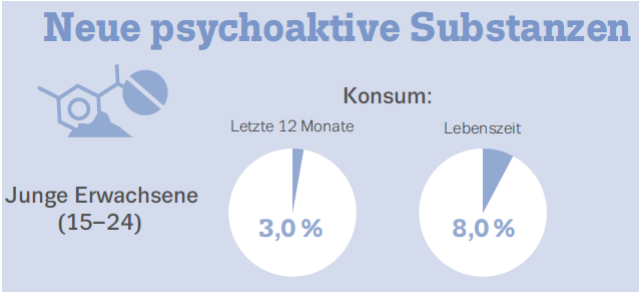
Gesetz zur Bekämpfung der Verbreitung neuer psychoaktiver Stoffe

(Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz – NpSG)

Seit 25.11.2016 in Kraft

www.medbo.de

Neue psychoaktive Substanzen



(Europ. Drogenbericht, 2016)

Neue psychoaktive Substanzen

Wer konsumiert das?

Probierer/Gelegenheitskonsumenten:
Neugierde; zufällig, weil verfügbar; selten ohne Vorerfahrung mit Drogen

Substituierer:
Wohl kleiner Anteil, z.B. Führerschein, Therapie

Kiffer 2.0:
Bei eingeschränkter Verfügbarkeit von Cannabis; „Legal“

Spezialisten:
„Jugend forscht in der Praxis“; lieber RC, statt undefinierter Mischungen

Allesnehmer:
Größere Gruppe, nach Verfügbarkeit

Besondere Probleme

- **Wechselnde Zusammensetzung**
  - Dosierung?
  - Wirkung?
- **Häufig Intoxikationen ➔ medizin. Notfälle**
- **Schwierige Nachweisbarkeit**
  ➔ Behandlung im "Blindflug"
- **Wenig Wissen zu Akut-/Langzeitfolgen**

Nicht-Inanspruchnahme von Suchthilfe

- "Opiat-Zentriertheit" des Hilfesystems für illegale Drogen
- Spezif. Problembereiche & Hilfebedarf von NPS-Usern
- fehlendes Vertrauen in die Fähigkeit der klassischen Suchthilfe, auf die spezif. Bedürfnisse von NPS-Usern einzugehen

Verbesserung der Inanspruchnahme

- Spezialisierte Angebote
- Case management
- Erreichbarkeit (z.B. Termine binnen 24h)
- Spezielle Sprechstunden (Zeit, Raum)
- Ergänzend: Angebote per Telefon (Hotline), Online

HaLT in Bayern

Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen
BAS Unternehmergesellschaft (haftungsbeschränkt)

Behandlung + Prävention

NEPTUNE
NOVEL PSYCHOACTIVE TREATMENT: UK NETWORK

Cathinones Piperazines Phenethylamines (including amphetamines, methamphetamine, MDMA, 2C series, D series, benzodifurans, PMMA, PMA)	GHB/GBL Ketamine Methoxetamine Nitrous Oxide

www.neptune-clinical-guidance.co.uk

Tryptamines DMT, psilocybin, AMT LSD Phenethylamines NBOMe, 2CB Salvia divinorum Amanita mushrooms	CB1 and CB2 receptor agonists including JWH and CP (Classical, non-classical and hybrid)